

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 401/12

(11) 공개번호 특2003-0072705  
(43) 공개일자 2003년09월19일

(21) 출원번호 10-2002-0011867  
(22) 출원일자 2002년03월06일

(71) 출원인 코오롱유화주식회사  
경기 과천시 별양동 1-23

(72) 발명자 장원태  
경기도부천시원미구상동435-12층1호  
  
박상후  
경기도용인시기흥읍구갈리384-1동부아파트103동703호  
  
이영춘  
서울특별시강남구일원동690-2현대아파트30동504호  
  
강명구  
경기도부천시원미구원미동189-54

(74) 대리인 이영필  
이해영

심사청구 : 있음

(54) 설피닐 벤즈이미다졸 유도체의 제조방법

요약

본 발명은 설피닐 벤즈이미다졸 유도체의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 하기 설파이드 화합물을 친수성 용매의 존재 하에서 칼슘하이포클로라이트를 산화제로 사용하여 산화시킴으로써 설피닐 벤즈이미다졸 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면 인체에 무해하면서 보관과 취급이 용이하고, 가격이 저렴한 칼슘하이포클로라이트를 산화제로 사용하여 설피닐 벤즈이미다졸 유도체를 생성시킬 수 있으며, 이로 인해 대표적인 설피닐 벤즈이미다졸 유도체인 란소프라졸, 오메프라졸 등의 항궤양제를 보다 효율적이고 저렴하게 제조할 수 있는 이점이 있다.

명세서

발명의 상세한 설명

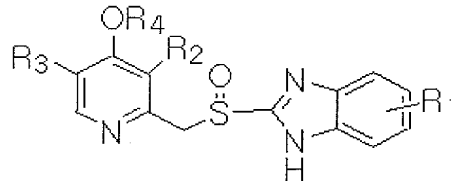
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 설피닐 벤즈이미다졸 유도체의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 하기 화학식 2의 설파이드 화

합물을 친수성 용매의 존재 하에서 칼슘하이포클로라이트를 산화제로 사용하여 산화시킴으로써 하기 화학식 1의 설피닐 벤즈이미다졸 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 1



상기 화학식에서,

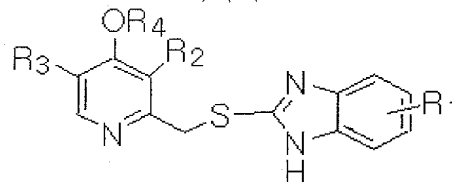
R<sub>1</sub> 은 H, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> 또는 NC<sub>4</sub>H<sub>4</sub> 이고,

R<sub>2</sub> 는 H, CH<sub>3</sub>, 또는 OCH<sub>3</sub> 이고,

R<sub>3</sub> 는 H 또는 CH<sub>3</sub> 이고,

R<sub>4</sub> 는 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OCH<sub>3</sub> 이다.

화학식 2



상기 식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 화학식 1로 나타낼 수 있는 설피닐 벤즈이미다졸 유도체에는 란소프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸 등이 있으며, 이들 약물은 위산분비를 억제하며 위궤양 및 십이지장궤양을 포함하여 위장의 염증질환을 치료하는데 유용한 물질이다.

상기 약물들은 위, 십이지장 궤양의 치료약으로, 중래의 H<sub>2</sub> 차단제나 항 콜린제와는 전혀 다른 작용 기전을 가진다. 위산이 생성되는 최종 단계인 위벽세포 내에서 프로톤펌프를 차단하여 효과를 나타내는 프로톤 펌프 저해제이다. 비스테로이드성 소염진통제로 인한 위십이지장궤양을 필두로 역류성위식도질환, 헬리코박터파일로리균에 감염된 위십이지장궤양의 재발 방지, Zollinger-Ellison 증후군 등 다양한 위장 질환의 장단기 치료약으로 적용된다.

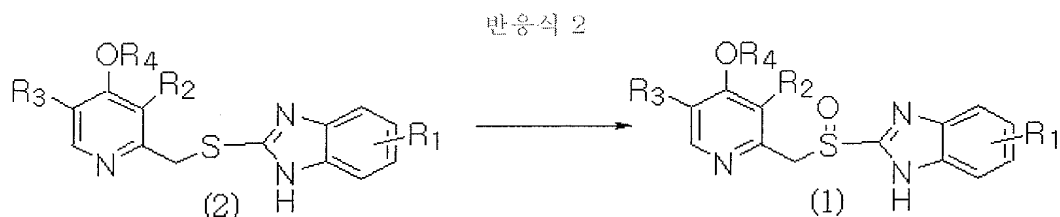
최근 부쩍 관심이 커진 헬리코박터 파이로리균의 박멸에 오메프라졸과 클라리쓰로마이신 및 아목시실린의 병용요법이 보편화되고 있는데, 위내 pH를 상승시켜 항생제의 작용을 증가시킴으로서, 환자의 순응도가 높고 안전하며 통증 소실과 궤양 치료면에서도 유리하다.

본 발명에서는 상기와 같은 유용한 설피닐벤즈이미다졸 유도체를 설파이드 화합물로부터 합성하는 방법이 문제가 된다.

산화제를 사용하여 설파이드 화합물로부터 설폭시드 화합물을 제조하는 일반적인 방법이 공지되어 있다. 상기 공지된 산화제로는 과산, 과산화수소, 요오도소 벤젠, N-할로숙신이미드, 5차-부틸 하이포클로라이트, 소듐 메타퍼요오데이트, 이산화셀레늄, 브롬, 염소, 또는 오존이 있다(Saul Patai. The Chemistry of ethers, crown ethers, hydroxy l groups and their sulphur analogues, Supplement E, Part I, 539~608 쪽, John Willey amp; Sons, An Interscie

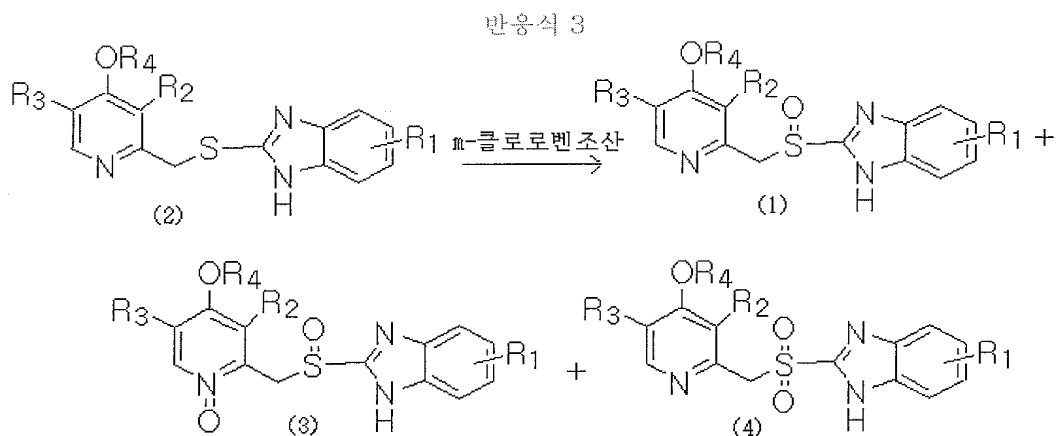
nce Publication(1980))

또한, 설파이드를 산화시켜 설파옥시드 화합물을 생성시키는 다음 반응식 2와 같이 이루어지도록 하는데 사용되는 산화제로서 이미 여러 가지 화합물이 공지되어 있다.



그러한 산화제로는 m-클로로퍼벤조산(미국특허공개 제 4,628,098호, 미국특허공개 제 4,255,431호), 아이오도소 벤젠(스페인특허공개 제 539,793호), 아이오도소 메틸벤젠 (스페인특허공개 제 540,147호), 소듐 퍼클로라이트 (유럽특허 268,956호), 소듐 퍼아이오데이트 (스페인특허공개 제550,070), 피아세트산 (국제출원공개 제98/09962호), 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트(유럽특허등록 제533,264호, 미국특허공개 제5,391,752호), 소듐 퍼카보네이트(국제출원공개 제2001/068594호), 소듐 퍼보레이트 (국제출원공개 제99/02521호), 바나듐 촉매 존재 하 과산화수소수 (유럽특허등록 302,720호), 레늄 촉매 존재 하 과산화수소수 (국제출원공개 제2001/021617호)등이 보고되어 있다.

상기 이미 개시된 산화제 중에서 칭량이 용이하고 반응활성이 높다는 이유로 m-클로로퍼벤조산이 다용되고 있다(미국특허공개 4,628,098호). 할로젠 용매 하에서 m-클로로퍼벤조산을 산화제로 하여 설파이드 화합물을 설파옥시드 화합물로 산화반응 시, 하기의 반응식 3에서와 같이 N-옥시드 화합물(3)과 설파온 화합물(4)과 같은 부생성물이 함께 생성된다. 이와 같은 부생성물의 생성으로 인해 수율이 80% 미만으로 낮고, 이 때 생성된 부생성물은 설파옥시드 화합물과 물리화학적 성질이 유사하기 때문에 쉽게 정제되지 않는 문제점이 있다.



또한, 상기 반응에서는 사용되는 용매인 클로로포름이나 디클로로메탄과 같은 할로젠용매는 환경적으로 유해하다.

한편, 1995년에는 할로젠 용매 하에서 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트(MMPP)를 산화제로 사용하여 설파이드 화합물로부터 설파옥시드 화합물을 생성시킴으로써 오메프라졸을 제조하는 방법이 개시되었다(유럽특허 제533,264호, 미국특허공개 제5,391,752호). 상기 방법의 수율은 81~92%로 대체로 높았다. 그러나, 산화제로 사용되는 MMPP가 수분에 민감하기 때문에 다루기가 용이하지 않고 가격이 비싸다. 또한, 환경적으로 유해한 할로젠화 용매를 사용하여 여러 번 추출을 하여야 하는 공정이 들어가 있어 심각한 환경문제를 유발하는 문제점도 있다.

한편 최근에는 다양한 촉매의 존재 하에 값싼 산화제를 사용하여 화학식 1의 설파옥시드 화합물을 제조하는 방법이 활

발하게 개시되고 있다.

그 중 대표적인 것으로 바나듐 화합물을 촉매로 그리고 과산화수소를 산화제로 사용하는 방법이 유럽특허 제 302, 720호에 개시되어 있다. 그러나 바나듐 화합물은 매우 유독한 것으로 공지되어 있어서 산업적으로 통상 사용하기 어려운 문제점이 있다.

국제출원 공개특허 제2001/021,617호에서는 촉매로서 레늄 화합물을 개시하고 있는데, 레늄은 그 자체가 매우 비싼 금속이어서 경제성이 떨어져 대량생산에 레늄 화합물을 적용하기에 곤란한 문제점이 있다.

대한민국 특허공개 제 01-36135호에서는 촉매인 유기 라디칼의 존재 하에 상전이 촉매를 함유하는 물과 유기용매의 혼합용매 중에서 설퍼아이드 화합물을 산화제와 반응시켜 란소프라졸을 합성하는 방법을 개시하였다. 여기에서는 산화제로서 차아염소산나트륨을 사용하였다. 이 경우에는 수율이 90%로 높게 나왔으나 고가이며 불안정한 유기 라디칼을 사용해야 하는 문제점이 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 유기 라디칼을 사용하지 않고 산화제로서 차아염소산나트륨만으로 상기의 반응을 하는 경우, 상기의 대한민국 특허공개 제 01-36135호의 비교예 1에 따르면, 수율이 63%로 떨어진다고 개시되어 있다.

그러므로, 상기와 같이 기존에 보고된 설퍼아이드를 설퍼시드로 산화시키기 위한 산화제들은 목적하는 생성물 이외의 부산물의 생성, 환경적으로 유해한 반응 용매, 산화제 자체의 유독성, 낮은 수율, 또는 비경제성으로 인하여 사용상의 제한점을 가지고 있다.

이에, 본 발명자들은 상기 종래 기술들의 문제점을 극복하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 설퍼아이드 화합물을 칼슘하이포클로라이트를 산화제로 이용하여 산화시키면 고수율의 설퍼닐 벤즈이미다졸이 생산 가능하고 산화제 자체가 안정하고 경제적이며, 환경에 유해한 용매를 사용하지 않을 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

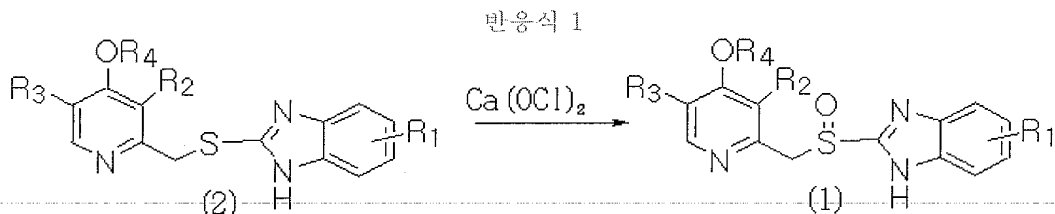
#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

그러므로, 본 발명에서는 부산물을 생성시키지 않고, 반응 용매가 환경적으로 유해하지 않고 자체가 유독하지 않은 산화제를 사용하여 수율이 높고 경제적인 설퍼닐 벤즈이미다졸 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

또한 특별한 반응 촉매나 상전이 촉매를 사용하지 않고 간단한 반응을 통하여 높은 수율의 벤즈이미다졸 유도체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

#### 발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 반응식 1의 설퍼아이드 화합물(2)을 친수성 용매의 존재 하에서 칼슘하이포클로라이트를 산화제로 사용하여 산화시킴으로써 하기 반응식 1의 설퍼닐 벤즈이미다졸 유도체(1)를 제조하는 방법을 제공한다.



상기 반응식에서,

$R_1$  은 H,  $OCH_3$ ,  $OCHF_2$  또는  $NC_4H_4$  이고,

$R_2$  는 H,  $CH_3$ , 또는  $OCH_3$  이고,

R<sub>3</sub> 는 H 또는 CH<sub>3</sub> 이고,

R<sub>4</sub> 는 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OCH<sub>3</sub> 이다.

상기 반응에서 칼슘하이포클로라이트의 양은 상기 화학식 (2)의 화합물의 단위 몰당 0.4 내지 3.0몰의 범위로 사용한다.

상기에서 사용되는 산화제인 칼슘하이포클로라이트는 가격이 싸고, 무독성이며, 보관 및 사용이 용이하다. 칼슘하이포클로라이트는 현재 가정용 살균·세척제나 수영장 물의 살균·소독제로 사용되고 있는 물질로서, 저장 안정성이 있고 충격등에 민감하지 않다. 또한 공업적으로 쉽게 입수할 수 있다는 이점이 있다.

상기 친수성 용매는 물, 알코올류, 아세톤, 메칠에칠케톤, 아세토나이트릴, 아크릴로나이트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 테트라히드로퓨란(THF), 다이옥산, 트리옥산, 메톡시에탄올, 테트라메틸렌 설펜, 디메톡시에탄, 사이클로헥사논, 메칠포메이트, 에칠포메이트, 이소프로필포메이트, 프로필포메이트 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹에서 적어도 어느 하나를 선택하여 사용한다. 바람직하게는 물 및 아세토나이트릴의 혼합물을 사용한다.

상기 산화반응의 반응온도는 -20℃ 내지 상기 사용되는 친수성 용매의 끓는점의 범위로 하며, 바람직하게는 15 내지 30℃로 한다.

상기 방법으로 제조될 수 있는 설피닐 벤즈이미다졸 유도체는 대표적으로 란소프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, Y-81149 등이 있다.

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

(실시예)

#### 실시예 1

##### 2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리드-2-일]메틸설피닐]벤즈이미다졸(란소프라졸)의 합성(1)

2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리드-2-일]메틸티오]벤즈이미다졸 일수화물 20.0g (53.9mmol)을 아세토나이트릴 200g에 투입하였다. 65% 하이포클로라이트 8.29g(37.7mol)을 증류수 100g에 용해시킨 용액을 1시간에 걸쳐 상온에서 적가하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 다음 소듐티오설페이트 수용액 (4.13g/10ml)을 가하고 1시간동안 교반 하였다. 반응액을 농축시킨 후 증류수 300g을 투입하여 결정을 생성시킨 다음 여과하여 결정을 분리하고 분리된 결정을 감압 건조하여 연황색고체의 표제물질 19.53g을 얻었다.

용점 : 165 ~ 167℃(분해)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO) ; δ (ppm) 2.11~2.23(t, 3H), 4.73~4.60(q, 2H), 4.87~4.95(q, 2H), 7.08~7.10(d, 2H), 7.29~7.32(m, 2H), 7.65(br-s, 2H), 8.28~8.30(d, 1H)

#### 실시예 2

##### 2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리드-2-일]메틸설피닐]벤즈이미다졸(란소프라졸)의 합성(2)

2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리드-2-일]메틸티오]벤즈이미다졸 일수화물 20.0g (53.9mmol)을 에탄올 200g에 투입하였다. 65% 하이포클로라이트 8.29g(37.7mol)을 증류수 100g에 용해시킨 용액을 1시간에 걸쳐 상온에서 적가하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 다음 소듐티오설페이트 수용액 (4.13g/10ml)을 가하고 1시간동안 교반 하였다. 반응액을 농축한 후 증류수 300g을 투입하여 결정을 생성시킨 다음 여과하여 결정을 분리하고 분리된 결정을 감압 건조하여 연황색 고체의 표제물질 17.76g을 얻었다.

용점 : 165 ~ 167℃(분해)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO) ; δ (ppm) 2.11~2.23(t, 3H), 4.73~4.60(q, 2H), 4.87~4.95(q, 2H), 7.08~7.10(d, 2H), 7.29~7.32(m, 2H), 7.65(br-s, 2H), 8.28~8.30(d, 1H)

#### 실시예 3

2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리드-2-일]메틸설피닐]벤즈이미다졸(란소프라졸)의 합성(3)

2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리드-2-일]메틸티오]벤즈이미다졸 일수화물 20.0g (53.9mmol)을 아세톤 200g에 투입하였다. 65% 하이포클로라이트 8.29g (37.7mol)을 증류수 100g에 용해시킨 용액을 1시간에 걸쳐 상온에서 적가하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 다음 소듐티오설파이트 수용액 (4.13g/10ml)을 가하고 1시간동안 교반 하였다. 반응액을 농축한 후 증류수 300g을 투입하여 결정을 생성시킨 다음 여과하여 결정을 분리하고 감압 건조하여 연황색 고체의 표제물질 18.28g을 얻었다.

용점 : 165 ~ 167℃(분해)

<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, DMSO) ; δ (ppm) 2.11~2.23(t, 3H), 4.73~4.60(q, 2H), 4.87~4.95(q, 2H), 7.08~7.10(d, 1H), 7.29~7.32(m, 2H), 7.65(br-s, 2H), 8.28~8.30(d, 1H)

실시예 4

5-메톡시-2-[(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리디닐)메틸설피닐]-1H-벤즈이미다졸 (오메프라졸)의 합성

5-메톡시-2-[(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리디닐)메틸티오]-1H-벤즈이미다졸 20.0g (60.7mmol)을 아세토니트릴 200g에 투입하였다. 65% 하이포클로라이트 9.34g (42.5mmol)을 증류수 100g에 용해시킨 용액을 1시간에 걸쳐 상온에서 적가 하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 다음 소듐티오설파이트 수용액 (4.13g/10ml)을 가하고 1시간동안 교반 하였다. 반응액을 농축한 후 증류수 300g을 투입하여 결정을 생성시킨 다음 여과하여 결정을 분리하고 감압 건조하여 연황색 고체의 표제물질 19.1g을 얻었다.

용점 : 156℃

<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.20(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.65~4.75(abq, 2H), 6.98~7.0(m, 2H), 7.64~7.66(br-d, 1H), 8.24(s, 1H), 11.9(br-s, 1H)

실시예의 분석

상기 각 실시예에서 본 발명의 방법에 따라 반응시켜 생성된 란소프라졸 및 오메프라졸의 수율을 계산하였다. 각 수율을 하기 표 1에 나타냈으며 수율의 계산식은 다음과 같다.

$$\text{수율} = 100 \times \text{수득량} \times \text{반응물의 분자량} / (\text{반응물의 양} \times \text{생성물의 분자량})$$

반응물의 분자량 : 란소프라졸(일수화물) = 371.38g/mol

오메프라졸 = 329.43g/mol

생성물의 분자량 : 란소프라졸(일수화물) = 389.38g/mol

오메프라졸 = 345.42g/mol

[표 1]

|    | 실시예 1 | 실시예 2 | 실시예 3 | 실시예 4 |
|----|-------|-------|-------|-------|
| 수율 | 93.6% | 85.1% | 87.6% | 91.1% |

상기에 나타난 바와 같이 본 발명의 방법에 따라 제조된 란소프라졸 및 오메프라졸의 수율은 높게 나타났으며, 이로써 본 발명의 제조방법이 수율이 높은 보다 효율적인 방법임을 알 수 있다.

발명의 효과

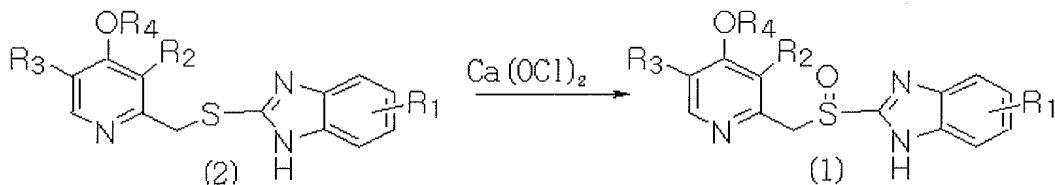
이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면 인체에 무해하면서 보관과 취급이 용이하고, 가격이 저렴한 칼슘하이포클로라이트를 산화제로 사용함으로써 설피닐 벤즈이미다졸 유도체를 생성시킬 수 있으며, 이로 인해 대표적인 설피닐 벤즈이미다졸 유도체인 란소프라졸, 오메프라졸 등의 항궤양제를 보다 효율적이고 저렴하게 제조할 수 있는 이점이 있다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

하기의 반응식 1과 같이 설피이드 화합물(2)을 친수성 용매의 존재 하에서 칼슘하이포클로라이트를 산화제로 사용하여 산화시킴으로써 하기 설피닐 벤즈이미다졸 유도체(1)를 제조하는 방법:

[반응식 1]



상기 반응식에서,

R<sub>1</sub> 은 H, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> 또는 NC<sub>4</sub>H<sub>4</sub> 이고,

R<sub>2</sub> 는 H, CH<sub>3</sub>, 또는 OCH<sub>3</sub> 이고,

R<sub>3</sub> 는 H 또는 CH<sub>3</sub> 이고,

R<sub>4</sub> 는 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OCH<sub>3</sub> 이다.

##### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 칼슘하이포클로라이트의 양이 상기 반응식 1의 화합물(2)의 단위 몰당 0.4 내지 3.0몰의 범위로 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

##### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 친수성 용매는 물, 알코올류, 아세톤, 메칠에칠케톤, 아세토나이트릴, 아크릴로나이트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 테트라히드로푸란(THF), 다이옥산, 트리옥산, 메톡시에탄올, 테트라메틸렌 설펜, 디메톡시에탄, 사이클로헥사논, 메칠포메이트, 에칠포메이트, 이소프로필포메이트, 프로필포메이트 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹에서 선택된 적어도 어느 하나인 것을 특징으로 하는 방법.

##### 청구항 4.

제 3 항에 있어서, 상기 친수성 용매는 물 및 아세토나이트릴의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

##### 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 산화반응의 반응온도가 -20℃ 내지 상기 사용되는 친수성 용매의 끓는점까지의 온도인 것을 특징으로 하는 방법.

##### 청구항 6.

제 5 항에 있어서, 상기 산화반응의 반응온도가 15 내지 30℃인 것을 특징으로 하는 방법.

##### 청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벤즈이미다졸 유도체가 란소프라졸 또는 오메프라졸인 것을 특징으로 하는 방법.